

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİVİNA tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde :

DİVİNA ambalajı içindeki beher beyaz tablet, 2 mg östrodiol valerat; beher mavi tablet ise 2 mg östradiol valerat ve 10 mg medroksiprogesteron asetat içerir.

Yardımcı maddeler :

Mavi tablette 72 mg, beyaz tablette ise 86.62 mg Laktoz bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet.

Beyaz Tablet: Beyaz veya hemen hemen beyaz, 7 mm çapında, yuvarlak ve konveks tablettir.

Mavi Tablet: Açık mavi, 7 mm çapında, düz ve konik kenarlı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Divina tablet;

- Östrojen eksikliğine bağlı olan klimakterik arazların tedavisinde; osteoporozun engellenmesinde,
- Siklik düzensizliklerde,
- Dişi seks hormonunun “yerine konması” gerektiğinde (yumurtalıkların operasyonla alınması gibi), kullanılır.

DİVİNA bir kontraseptif değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

DİVİNA; çift fazlı insan menstrüel siklusunu taklit eden bir preparat olduğundan; 11 gün beyaz tablet, günde bir kez olmak üzere (östrojen fazı) ve 10 gün mavi tablet, günde bir kez olmak üzere (kombine östrojen ve progestin fazı) uygulanır.

21 günlük bir tedaviden sonra 7 gün ara verilir (ilaçsız devre).

Menopoz sonrası hastalar tedaviye hemen başlayabilirken, menopoz öncesi hastaların, siklusun 5. günü DİVİNA kullanmaya başlamaları önerilir.

Hormon replasman tedavisi (HRT) almayan veya sürekli kombine HRT tedavisinden geçiş yapanlarda Divina tedavisi herhangi uygun bir günde başlanabilir.

Siklik veya ardışık HRT tedavisinden geçiş yapanlarda, tedavi bir önceki siklusun tamamlanmasını takip eden gün başlanmalıdır.

Hastalar bir tableti almayı unuttukları takdirde unutulmuş tablet bir sonraki gün alınmamalıdır. Atlanan tablet ara kanama ve nokta şeklinde kanama gözlenmesini artırabilir.

Postmenopozal semptomların tedavi başlangıcı ve devamında , en düşük etkin doz en kısa sürede kullanılmalıdır.

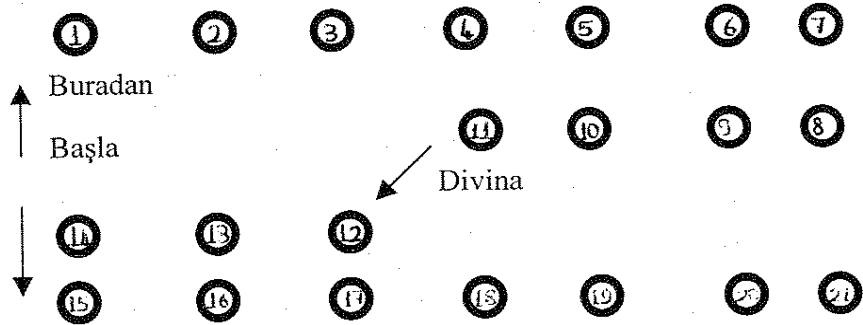
Uygulama şekli :

İlk gün

Blisterlerin Kontrolü

○ Pazartesi ○ Salı ○ Çarşamba ○ Perşembe ○ Cuma ○ Cumartesi ○ Pazar

Beyaz Tabletler



Mavi Tabletler

1. Blister folyonun baskılı yüzünün, en üst bölümünde haftanın günlerini gösteren küçük daireler bulunmaktadır. İlaça başlanan ilk gün o güne ait küçük daire delinir. Bu işlem gerektiğinde ilaca başlanan günü hatırlamak içindir.
2. Menstrüasyon (adet kanaması) mevcut değilse DİVİNA'ya hemen başlanır. Eğer mevcutsa ilk tablet menstrüasyonun beşinci günü (kanamanın başlangıcından sonraki beşinci gün) alınarak tedaviye başlanır.
3. Bunu izleyen tabletler baskılı blister folyonun üzerinde gösterilen sırayla alınır. Önce ilk gün beyaz tablet; daha sonra 10 gün mavi tablet kullanılıp, bitiminde 7 günlük bir ara verilir. Çoğunlukla, bu ara verme döneminde menstrüasyona benzer bir kanama görülebilir.
4. İkinci kutuya, birinci kutuya başlanan gün başlanır.

5. DİVİNA tercihen akşam alınır. Unutulduğu takdirde ertesi sabah alınır ve aynı gün akşamı normal doz ile tedavi sürdürülür. Eğer hem akşam hem sabah alınması unutulursa tedaviye normal doz ile devam edilir ancak hafif bir kanama görülebilir.
6. 7 günlük ara sırasında kanama görülebilir.
7. Kutu içerisinde bulunacak olan izleme kartı doldurulup hekime her ziyarette gösterilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

- Eğer karaciğer fonksiyon değerlerinde, anormal yükselmeler, kolestatik ikter ve tromboembolik işaretler görülürse, tedaviye son verilmelidir.
- Böbrek fonksiyon bozukluklarında, östrojen negatif etki göstereceğinden kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon :

65 yaşın üstü kadınlardaki tedavi deneyimi sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bilinen, şüphelenilen veya geçmişteki meme kanseri
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene bağımlı malin tümörler (örneğin, endometrium kanseri)
- Tanı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Önceki idiyopatik veya mevcut venöz tromboemboli [derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli]
- Aktif veya yakın zamandaki arteriyel tromboembolik hastalık (ör, angina, miyokard infarktüsü)
- Akut ve kronik karaciğer hastalıkları, hamileliğe bağlı ikter ve hepatoz, Dubin Johnson ve Rotor's hastalıkları
- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlık
- Porfiri
- Hamilelik
- Serebrovasküler bozukluklar
- Orak hücre anemisi
- Hamilelik herpesi
- Hamilelikte artan otoskleroz
- Endometriozis.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yakın gözetim gerektiren durumlar:

Divina tedavisi sırasında aşağıdaki rahatsızlıkların nüksedebileceği veya alevlenebileceği hesaba katılmalıdır:

- Leiomyoma (uterus fibroidi) veya endometriozis
- Tromboembolik bozukluk risk faktörü veya hikayesi
- Östrojene bağımlı tümör risk faktörü, örneğin birinci derece akrabada meme kanseri
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (ör, adenom)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi
- Epilepsi
- Astım
- Otokleroz

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren durumlar:

Herhangi bir kontrendikasyon durumunda ve aşağıdakilerin varlığında tedavi kesilmelidir:

- sarılık veya karaciğer fonksiyonunda bozulma
- kan basıncında anlamlı artış
- yeni başlayan migren tipi baş ağrısı
- gebelik

Endometriyal hiperplazi:

- Östrojenler tek başına uzun süre uygulandığında endometriyal hiperplazi ve kanser riski artmaktadır. (bakınız kısım 4.8)
- Histerektomi olmayan kadınlarda en az 12 gün boyunca progesteron eklenmesi riski fazlasıyla azaltır.
- Tedavinin başlangıcında ara kanama ve nokta şeklinde kanama oluşabilir. Ara kanama veya nokta şeklinde kanama, tedaviden bir süre sonra oluşuyorsa veya tedavi kesildikten sonra devam ediyorsa, endometriyal kanser riskini dışlayacak şekilde endometriyal biyopsi ile neden araştırılmalıdır.

Meme Kanseri

- Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, birkaç yıl östrojen, östrojen-progesteron kombinasyonu veya tibolon alan kadınlarda meme kanseri riskinde artış bildirilmiştir. Tüm hormon replasman tedavilerinde, artmış risk birkaç yıl kullanımla belirgin olmakta ve alım süresi ile artmaktadır. Tedavinin sonlanması takiben birkaç yıl içinde (en fazla 5. yıl) risk düzeyi başlangıç düzeylerine dönmektedir.
- Milyon Kadın Çalışmasında (WHI), konjuge östrojen veya östradiol ile meme kanseri relatif riski ardışık veya sürekli herhangi bir progesteron ilavesine göre daha fazladır. Farklı uygulama yolları arasında riskde farklılığa ait bir kanıt yoktur.
- Milyon Kadın Çalışmasında, sürekli konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat kullanımı, plaseboyla karşılaştırıldığında, biraz daha fazla büyük ve daha sık lokal lenf

nodu metastazlı meme kanserleri ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle östrojen progesteron kombine tedavisi içeren HRT, meme kanserinin radyolojik tanısını olumsuz etkileyecek şekilde mamografik görüntülerde yoğunluğu artırır.

Venöz tromboembolizm

- HRT ile derin venöz tromboz veya pulmoner emboli gibi venöz tromboembolizm gelişiminde daha yüksek relatif risk mevcuttur.
- Venöz tromboembolizm için genellikle tanımlanmış risk faktörleri, aile veya kişi hikayesi, şiddetli obezite ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$) ve sistemik lupus eritematozus'dur. Venöz tromboembolizmde variköz venlerin muhtemel rolü üzerinde konsensus yoktur.
- Venöz tromboembolizm veya bilinen trombofilik durum hikayesi olan hastalarda artmış venöz tromboembolizm riski vardır. HRT bu riski artırabilir. Tromboembolizm veya reküran spontan abortus öyküsü veya kuvvetli aile öyküsü olan hastalarda trombofilik yatkınlığı dışlamak amacıyla araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin kapsamlı şekilde araştırılmasına kadar veya antikoagülan tedavi başlanana kadar, bu hastalarda HRT kullanımı kontrendike olarak düşünülmelidir.
- Venöz tromboembolizm riski, uzun süreli hareketsizlik, major trauma veya major cerrahi ile geçici olarak artabilir. Tüm postoperatif hastalarda, cerrahi sonrası venöz tromboembolizmi önlemek için profilaktik yöntemlerin uygulanmasına azami dikkat edilmelidir. Cerrahi sonrası uzamış hareketsizliğin olabileceği durumlarda, mümkünse 4-6 hafta öncesinde geçici olarak tedavinin kesilmesi düşünülmeli ve hasta hareket edene kadar tedavi başlatılmamalıdır.
- Tedavi başlamasını takiben venöz tromboembolizm gelişirse tedavi sonlandırılmalıdır. Hastalar potansiyel tromboembolik semptomları (bacağın ağrılı şişmesi, göğüsde ani ağrı, dispne) gözlemlerse hemen doktoruna başvurmalıdır.

Koroner arter hastalığı

- Randomize klinik çalışmalarda, sürekli kombine konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat kullanımı ile kardiyovasküler yarar açısından herhangi bir kanıt yoktur. Randomize kontrollü 2 çalışmada kullanımın birinci yılında kardiyovasküler morbiditede muhtemel artış riski göstermiş ve herhangi bir yarar göstermemiştir. Diğer HRT ürünlerinde, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmalar vardır. Bu yüzden, bu bulguları diğer tüm HRT ürünlerine yaygınlaştırmak kesin değildir.

İnme

- Randomize kontrollü bir çalışmada, sağlıklı kadınlarda sürekli kombine konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat tedavisi sırasında artmış iskemik inme riski gözlenmiştir. Bu artmış riskin diğer tüm HRT ürünlerine kapsayıp kapsamadığı bilinmemektedir.

Over kanseri

- Bazı epidemiyolojik çalışmalarda histerektomi uygulanmış kadınlarda, uzun süreli (en az 5-10 yıl) yalnızca östrojen içeren HRT ürünlerini kullanmak ile over kanseri riskinde artış arasında bir ilişki bulunmuştur. Uzun süreli kombine HRT ürünlerinin kullanımının farklı bir risk içerip içermediği bilinmemektedir.

Diğer rahatsızlıklar:

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilir, bu nedenle kalp veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatlice gözlenmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar yakından gözlenmelidir, zira Divina'daki etkin maddelerin dolaşımdaki düzeyinin artması beklenmektedir.

Önceden hipertrigliseridemi olan kadınlar HRT sırasında yakından izlenmelidir, zira bu durumda östrojen tedavisi ile birlikte pankreatite yol açan plazma trigliseridlerindeki çok fazla artışa ait nadir olgular bildirilmiştir.

Östrojenler tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırarak, proteine bağlı iyodür (PBI), T4 düzeyleri (kolon- veya radio-immunoassay ile) veya T3 düzeyleri (radio-immunoassay ile) ile ölçülen dolaşımdaki total tiroid hormonunu artırır. T3 resin içe-alımı azalır ve yüksek TBG'yi yansıtır. Serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonları değişmemiştir. Serumda kortikoid bağlayıcı globulin (CBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi diğer bağlayıcı proteinler de yükselerek, dolaşımdaki sırasıyla kortikosteroidlerin ve cinsiyet steroidlerinin düzeylerini artırır. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon konsantrasyonları değişmemektedir. Diğer plazma proteinleri artabilir (angiotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).

Östrojenler ile uzun dönem tedavi, göğüs ve endometriumda malin tümör riskini artırabilir.

Östrojen tedavisi gören hastalar, klinik jinekolojide ve kanama düzensizliklerinin görüldüğü durumlarda, düzenli muayene edilmelidir. Eğer karaciğer fonksiyon değerlerinde, anormal yükselmeler, kolestatik ikter ve tromboembolik işaretler görülürse, tedaviye son verilmelidir.

Sigara içmek tromboz riskini artırır. Östrojen tedavisi, ameliyat öncesi kesilmelidir.

Epilepsi, astım, hipertansiyon, kalp ve böbrek fonksiyon bozukluklarında, diyabet ve hipertrioidizm gibi endokrin düzensizliklerinde, ödem ve migren ile ilgili semptomlarda ve depresyon geçirmiş olanlarda, östrojen negatif etki göstereceğinden kullanılmamalıdır.

Kognitif fonksiyonda iyileşme konusunda kesin bir kanıt yoktur. WHI çalışmasında 65 yaşından sonra sürekli kombine konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat başlayan kadınlarda muhtemel demans riskinde artışa ait kanıt mevcuttur. Bu bulguların daha genç postmenopozal kadınlara veya diğer HRT ürünlerine uygulanıp uygulanmayacağı bilinmemektedir.

Bir mavi tablet 72.00 mg Laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bir beyaz tablet 86.62 mg Laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve anti-infektifler (rifampisin) gibi spesifik olarak sitokrom P450 enzimini uyardığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımında östrojen ve progesteronun metabolizması artabilir.

Tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri ile koagülasyon testlerini etkileyebilir.

Güçlü inhibitörler olarak bilinmelerine rağmen, ritonavir ve nelfinavirin buna karşın steroid hormonlar ile birlikte kullanıldıklarında indükleyici özellikler sergilerler. St John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizmasını indükleyebilir.

Klinik olarak östrojenlerin ve progestagenlerin metabolizmasındaki artış, etkinin azalmasına ve uterus kanama profilinin değişmesine yol açabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bugüne kadar yapılmış epidemiyolojik çalışmaların çoğunda; östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetat ile oluşan istem dışı fetal maruziyet, teratojenik veya fötotoksik etkiye yol açmamıştır.

DİVİNA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Divina kullanım esnasında gebelik oluşursa tedavi hemen kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetat'ın insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetat'ın süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. DİVİNA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsanda üreme yeteneği/fertiliteye etkisi bildirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gözlenmiştir. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler daha sıklıkla tedavinin ilk aylarında oluşur. Tedavi edilen hastalarda advers etki bildiren hastaların genel oranı %15-20'dir. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavinin devamı sırasında azalmaktadır. Baş ağrısı ve meme hassasiyeti klinik çalışmalarda hastaların %10'undan fazlasında gözükmemektedir.

Östrodiol valerat ve medroksiprogesteron asetat ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır, çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: antikoagülasyon faktörlerinde değişiklikler

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: kilo artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: libido ve ruh hali değişmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş ağrısı

Yaygın olmayan: migren

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: görme bozuklukları

Vasküler hastalıkları

Seyrek: venöz tromboemboli

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: bulantı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: serum karaciğer enzim konsantrasyonlarında değişiklikler

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: meme hassasiyeti, ara kanama

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ödem, yorgunluk

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve randomize plasebo kontrollü çalışmanın (WHI) ışığında, HRT kullanan veya daha önceden kullanmış olanlarda HRT kullanım süresinin uzaması ile meme kanseri riski artmaktadır.

Östrojen ve progesteron ile kombine HRT için bazı epidemiyolojik çalışmalar tek başına östrojen kullanımına göre meme kanserinde daha yüksek risk bildirmiştir.

Uterusu sağlam kadınlarda, endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riski östrojenin kullanım süresi ile artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların ışığında, HRT kullanmayan kadınlarda risk için en iyi tahmin 50-65 yaş arası kadınlarda her 1000 kadından 5'inde endometriyal kanser beklenmektedir. Tedavi süresi ve östrojen dozuna bağlı olarak östrojen kullananlarda endometriyal kanser riski hiç kullanmayanlara göre 2-12 kat artmaktadır.

Östrojen/progestagen tedavisi ile bildirilmiř olan diğer advers reaksiyonlar:

- Östrojene bağımlı benin ve malin neoplazmalar, ör, endometrium kanseri
- Derin bacak veya pelvis venöz trombozu ve pulmoner emboli gibi venöz tromboemboli, HRT kullanıcıları arasında kullanmayanlara göre daha sıktır. Daha fazla bilgi için 4.3 ve 4.4'e bakınız.
- Miyokard infarktüsü ve inme
- Mesane hastalıkları
- Deri ve deri altı dokusu rahatsızlıkları: kloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura.
- Olası demans

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Östrojenin aşırı dozu bulantı, baş ağrısı yapabilir ve kadınlarda çekilme kanamasına neden olabilir. Aşırı doz, östrojen ve progesteronun genç çocuklarda kullanılması ile ilgili ciddi hasta etkileri belirtilmemiştir. Tedavi gerekirse semptomatik olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Projestojenler ve östrojenler (sıralı preparatlar)

ATC Kodu: G03FB06

Sentetik 17β-östradiol olan östradiol valerat, kimyasal ve biyolojik olarak endojen insan östradiolünün aynısıdır. Menopozal kadınlarda östrojen üretim kaybında kullanılır ve menopozal semptomları hafifletir. Östrojen menopoz veya overektomi sonrası gözlenen kemik kaybını önler. Östradiol valerat etkisini östrojen duyarlı dokularda spesifik sitoplazmik reseptörlere bağlanarak gösterir.

Medroksiprogesteron asetat, dođal progesteronun 17-α-hidroksi-6 metilprogesteron türevidir. Medroksiprogesteron asetat endometriyum üzerinde proliferatif fazı sekretuar faza deđiřtirerek ve prostestinin spesifik reseptörlere bađlanarak etkisini gösterir.

Östrojenler, endometriyumun büyümesini uyardığından, östrojen kullanımı endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırmaktadır. Histerektomi yapılmamış kadınlarda progesteron ilavesi östrojen ile uyarılmış endometriyal hiperplazi riskini azaltır fakat ortadan kaldırmaz.

Klinik bilgi

- Kanama vakaları ve östrojen yetersizliği semptomlarının hafifletilmesi
- Menopozal semptomların hafifletilmesi tedavinin ilk haftalarında meydana gelir. Çekilme kanaması kadınların %86'sında 5 günlük süre içinde oluşur. Çekilme kanaması genellikle kombinasyon tableti olarak 2 mg östradiol valerat+10 mg medroksiprogesteron asetat ile olan peryottan 2-3 gün sonra başlar. Ara kanama ya da lekelenme kadınların yaklaşık %24'ünde

terapinin ilk üç ayında, %34'ünde 10-12. aylarda görülür. Amenore ise tedavinin ilk yılı sırasında kadınların %10'unda oluşur.

- Osteoporozun önlenmesi

Menopoz kemik döngüsünde artış ve kemik kütlelerinde azalmayla ilişkilidir. Östrojenin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi doz bağımlıdır. Koruma tedavi devam ettiği sürece etkindir. HRT'nin kesilmesi sonrası kemik kütlesi, tedavi uygulanmamış kadınlardakine yakın oranda kaybolur.

Milyon kadın çalışmasında, HRT'nin yalnız veya progesteron ile kombine olarak sağlıklı kadınlarda kalça, vertebra ve diğer osteoporotik kırıkların riskinde azalma gösterdiği belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim : Östradiol oral uygulama sonrası iyi emilir. Östradiol 6,7 saat içinde maksimum plazma düzeylerine ulaşır. 2 mg dozdan sonra (çoklu doz çalışması) Cmaks yaklaşık 234 pmol/l'dir. Medroksiprogesteron asetat, gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Divina uygulanmasını takiben MPA maksimum plazma konsantrasyonuna 2,9 saatte ulaşır. 10 mg dozu takiben C maks yaklaşık 720 pg/ml'dir.

Dağılım : Östradiol dolaşımında, seks hormonuna bağlanan globulinlerine ve albumine bağlı olarak bulunur. Medroksiprogesteron tablet emilimi takiben dolaşımdan ekstravasküler dokulara süratle dağılır.

Biyotransformasyon : Serbest östradiol karaciğerde metabolize edilerek, kısmen daha az aktif olan östron olan östrojenlere çevrilir. Medroksiprogesteron asetat karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon : Östron enterohepatik döngüye girer ve yarı ömrü 15 ila 20 saattir. Östrojenlerin çoğunluğu, konjugatları (sülfatlar veya glukuronitler) olarak böbrek yoluyla itrah edilirler. Medroksiprogesteron asetat eliminasyon yarı ömrü 50 – 60 saattir, glukuronid şeklinde idrar ve safra yoluyla itrah edilir

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Östradiol ve medroksiprogesteron asetat ile yapılmış hayvan çalışmaları, beklenen östrojenik ve gestajenik etkiler göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her bir Mavi Tablet;
Laktoz
Mısır Nişastası
İndigokarmin (E 132)
Jelatin
Polivinilpirolidon K 25
Pürifiye Su
Talk
Magnezyum Stearat

Her bir Beyaz Tablet;
Mısır Nişastası
Jelatin
Pürifiye Su
Talk
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır..

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

21 tabletlik blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Eski Büyükdere Cad. Ayazağa Yolu No: 5 34398
Maslak /İstanbul
0212 366 84 00
0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

93/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.01.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 12.01.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
